

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

Veröffentlichungsnummer:

**0 068 261
A1**

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

Anmeldenummer: 82105174.5

Int. Cl.³: C 07 D 405/14, A 61 K 31/445

Anmeldetag: 14.06.82

Priorität: 20.06.81 DE 3124366

Anmelder: HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT,
Postfach 80 03 20, D-6230 Frankfurt/Main 80 (DE)

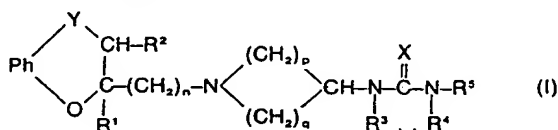
Veröffentlichungstag der Anmeldung: 05.01.83
Patentblatt 83/1

Benannte Vertragsstaaten: AT BE CH DE FR GB IT LI LU
NL SE

Erfinder: Henning, Rainer, Dr., Völklinger Weg 56,
D-6000 Frankfurt am Main 71 (DE)
Erfinder: Lattrell, Rudolf, Dr., Heuhohlweg 6H,
D-6240 Königstein/Taunus (DE)
Erfinder: Gerhards, Hermann, Dr., Wacholderweg 4,
D-6238 Hofheim am Taunus (DE)

N-Oxacycyl-Alkylpiperidin-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, sie enthaltende pharmazeutische Präparate und deren Verwendung.

Es werden Verbindungen der Formel I



beschrieben, in der

n eins, zwei oder drei;

p und q eine ganze Zahl von eins bis drei, wobei (p + q) die Zahl vier ist;

Ph unsubstituiertes 1,2-Phenylen oder 1,2-Phenylen, welches einen bis drei gleiche oder verschiedene und voneinander unabhängige Substituenten trägt; als solche Substituenten kommen geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkylendioxy mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Formyl oder Alkanoyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen in Betracht;

R¹ und R² gleich oder verschieden und voneinander unabhängig Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen;

R³ und R⁴ gleich oder verschieden und voneinander unabhängig Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder

R³ und R⁴ zusammen gleich Ph (wie oben definiert) oder zusammen Alkylen mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, geradkettig oder verzweigt;

R⁵ Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, Phenyl, ggf. durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkylendioxy mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Formyl, Alkanoyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen mono- oder disubstituiert;

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, Imino oder Alkylimino mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und

Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Sulfinylgruppe

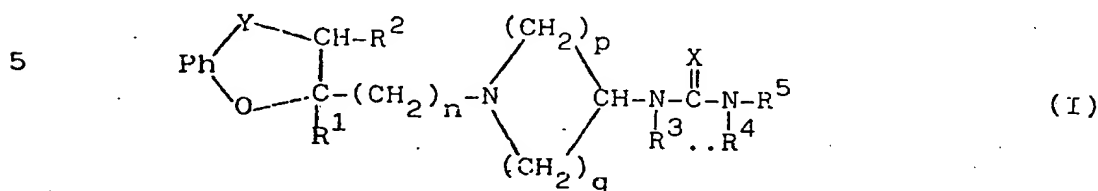
bedeuten. Außerdem werden Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen angegeben. Sie zeichnen sich als Arzneimittel vor allem durch antipsychotische Wirkungen aus.

- 1 -

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT HOE 81/F 145 Dr. KL/sch

N-Oxacyclyl-Alkylpiperidin-Derivate, Verfahren zu ihrer
Herstellung, sie enthaltende pharmazeutische Präparate
und deren Verwendung

Die Erfindung betrifft neue Verbindungen der allgemeinen
Formel I,



10 in welcher bedeuten:

- n eins, zwei oder drei;
p und q eine ganze Zahl von eins bis drei, wobei (p+q)
 die Zahl vier ist;
- 15 Ph unsubstituiertes 1,2-Phenylen oder 1,2-Phenylen;
 welches einen bis drei gleiche oder verschiedene
 und voneinander unabhängige Substituenten trägt;
 als solche Substituenten kommen geradkettiges
 oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoff-
20 atomen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,
 Alkylendioxy mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen,
 Halogen, Trifluormethyl, Nitro,
 Alkanoyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen in
 Betracht;
- 25 R¹ und R² gleich oder verschieden und voneinander unabhän-
 gig Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 5 Kohlen-
 stoffatomen;
- R³ und R⁴ gleich oder verschieden und voneinander unab-
 hängig Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 5 Koh-
30 lenstoffatomen oder
- R³ + R⁴ zusammen gleich Ph', das die Bedeutung von Ph hat, je-
 doch davon unabhängig ist, oder zusammen Alkylen mit
 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, geradkettig oder verzweigt;

- R^5 Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, Phenyl, ggf. durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkylendioxy mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Alkanoyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen mono- oder disubstituiert;
- 5 X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, Imino oder Alkylimino mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen;
- 10 Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Sulfinylgruppe.
- Bevorzugt werden Verbindungen der Formel I, in welcher bedeuten:
- 15 n eins, zwei oder drei;
 p und q zwei;
 Ph unsubstituiertes 1,2-Phenylen oder 1,2-Phenylen, welches einen oder zwei gleiche oder verschiedene
- 20 und voneinander unabhängige Substituenten aus der folgenden Gruppe trägt: Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Alkylendioxy mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Formyl oder Acetyl;
- 25 R^1 und R^2 gleich oder verschieden und voneinander unabhängig Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl oder Isopropyl;
- R^3 und R^4 gleich oder verschieden und voneinander unabhängig Wasserstoff, Methyl oder Ethyl
- 30 oder
- $R^3 + R^4$ zusammen gleich Ph wie oben für Ph definiert oder zusammen Alkyl mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen;
- R^5 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Isopropyl, Isobutyl, Phenyl, p-Tolyl;
- 35 X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom; eine Imino- oder Alkyliminogruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen;

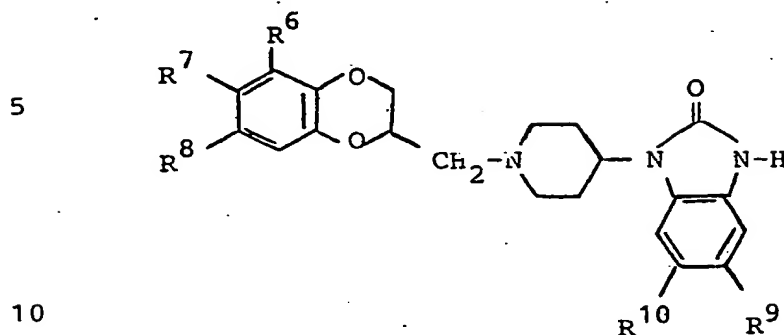
Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom.

Besonders bevorzugt werden Verbindungen der Formel I, in welcher bedeuten:

- 5
n eins;
p und q zwei;
Ph unsubstituiertes 1,2-Phenylen oder 1,2-Phenylen,
10 welches durch Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Methylendioxy, 1,2-Ethylendioxy, Chlor, Brom, Fluor, Trifluormethyl, Nitro, Formyl oder Acetyl substituiert ist;
R¹ und R² Wasserstoff;
R³ und R⁴ gleich oder verschieden und voneinander unab-
15 hängig Wasserstoff, Methyl oder Ethyl oder
R³ + R⁴ zusammen Ph' wie oben für Ph definiert;
R⁵ Wasserstoff, Methyl oder Ethyl;
X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Imino-
20 oder Methyliminogruppe;
Y ein Sauerstoffatom.

Die Erfindung umfaßt die freien Basen der Formel (I) sowie deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren. Als
25 solche Säuren kommen in Betracht: Mineralsäuren wie Chlorwasserstoff- und Bromwasserstoffsäure sowie Schwefel-, Phosphor-, Salpeter- oder Perchlorsäure oder organische Säuren wie Ameisen-, Essig-, Propion-, Bernstein-, Glykol-, Milch-, Aepfel-, Wein-, Zitronen-, Malein-, Fumar-,
30 Phenyllessig-, Benzoe-, Methansulfon-, Toluolsulfon-, Oxal-, 4-Aminobenzoe- oder Ascorbinsäure.

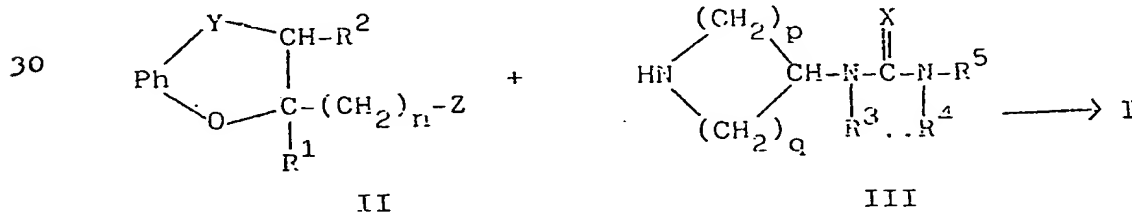
Von besonderem Interesse sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel



15 in der R⁶ Wasserstoff oder Methyl, R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Methyl, R⁹ Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy und R¹⁰ Wasserstoff oder Methyl bedeuten, vor allem solche Verbindungen, in denen R⁶, R⁷ und R¹⁰ Wasserstoff, R⁸ Wasserstoff oder Fluor und R⁹ Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy bedeuten.

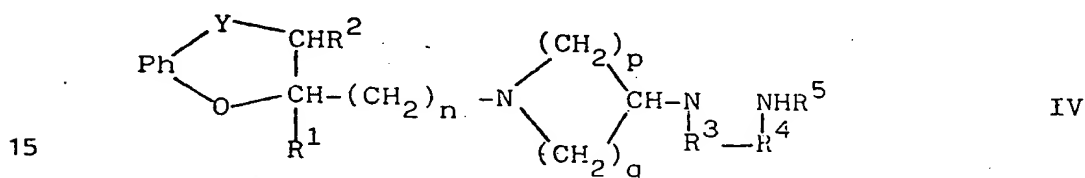
20 Gegenstand der Erfindung ist weiter ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß Formel (I), das dadurch gekennzeichnet ist, daß man

25 (1) einen reaktionsfähigen Ester eines oxacyclischen Alkanols der allgemeinen Formel (II) mit einem Piperidin-Derivat der allgemeinen Formel (III) kondensiert.



Ph, Y, R¹ und R² in Formel (II) und p, q, x, R³, R⁴ und R⁵ in Formel (III) haben die gleiche Bedeutung wie in Formel (I). Der Rest Z in Formel (II) steht dabei für Halogen wie Chlor, Brom oder Jod oder für eine reaktionsfähige Estergruppe wie den Schwefelsäurerest oder die p-Toluolsulfonyl-, m-Brombenzolsulfonyl-, p-Nitrobenzolsulfonyl-, Methansulfonyl- oder Trifluormethansulfonylgruppe.

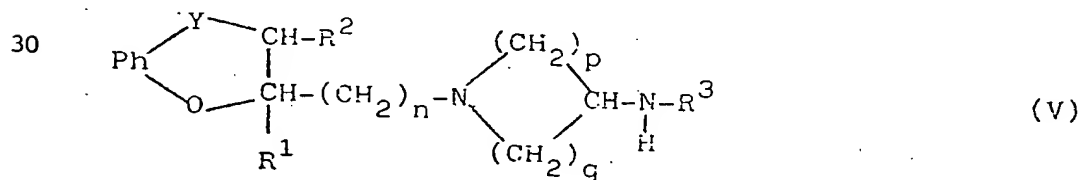
Ein weiteres Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man (2) eine Verbindung der Formel (IV)



mit einem reaktiven Kohlen säurederivat umgesetzt, wobei alle Substituenten und Symbole die vorstehend genannten Bedeutungen haben, R³ und R⁴ zusammen jedoch Alkylen oder Ph' bedeuten.

Verbindungen der Formel (I), in der R³ und R⁴ nicht durch eine Brücke die sie tragenden Stickstoffatome verbinden, erhält man durch eine Variante dieses Verfahrens:

Man setzt zunächst eine Verbindung der Formel (V)



in welcher n, p, q, Ph, R¹, R², R³ und Y wie in Formel (I) definiert sind, mit einem reaktiven Kohlensäurederivat und anschließend mit einer Verbindung der Formel (VI)



in welcher R⁴ und R⁵ wie in Formel (I) definiert sind, um.

- 10 Eine weitere Variante ist dadurch gekennzeichnet, daß man die Reihenfolge der Reaktionsschritte umkehrt, also zunächst eine Verbindung der Formel (VI) mit dem Kohlensäurederivat und dann mit einer Verbindung der Formel (V) umsetzt.

15

Schließlich führt auch die Umsetzung einer Mischung, bestehend aus einer Verbindung der Formel (V) und einer Verbindung der Formel (VI) mit einem reaktiven Kohlensäurederivat zu den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I).

20

Unter reaktiven Kohlensäurederivaten werden in der vorliegenden Erfindung Ammoniumcyanat oder -thiocyanat, ein Metallcyanat oder -thiocyanat, ein Halogencyan, ein Cyanamid, gegebenenfalls durch Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen

- 25 substituiert, Schwefelkohlenstoff oder Carbonylsulfid, ein Kohlensäurehalogenid, ein Thiokohlensäurehalogenid, ein Chlorkohlensäurealkyl-, -benzyl- oder -phenylester, ein Kohlensäuredialkyl-, -dibenzyl- oder -diphenylester, Harnstoff, Thioharnstoff, 1,1-Carbonyldiimidazol, ein O-Alkyl-
- 30 isoharnstoff, ein S-Alkylisothioharnstoff sowie Guanidin verstanden.

Die Kondensation nach Verfahren (1) wird in einem organischen Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Toluol, Dioxan, Tetrahydrofuran, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, vorzugsweise in Gegenwart eines basischen Kondensationsmittels, durchgeführt. Als solche Kondensationsmittel kommen Alkali- und Erdalkalihydroxide, -carbonate sowie -hydrogencarbonate in Betracht, außerdem Alkalimetallhydride, -alkoxide und -alkanoate sowie organische tertiäre Stickstoffbasen wie Triethylamin, Tripropylamin, N-Methylmorpholin oder Lutidin. Die Reaktionstemperatur beträgt üblicherweise 0°C bis 180°C, vorzugsweise 20° bis 100°C.

Verfahren (2) wird in an sich bekannter Weise ohne Lösungsmittel oder in einem organischen Lösungsmittel oder einer Mischung, bestehend aus einem organischen Lösungsmittel mit Wasser durchgeführt. Handelt es sich bei dem reaktiven Kohlensäurederivat um ein Ammonium- oder Metallthiocyanat bzw. -cyanat, so kommen als Lösungsmittel solche in Betracht, die polar und mit Wasser mischbar sind, wie Methanol, Ethanol, Aceton, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid sowie deren Mischungen mit Wasser.

In allen anderen Fällen kommen die eben genannten wasserfreien Lösungsmittel sowie zusätzlich Toluol, Xylol, Glykoldimethylether, Diglykoldimethylether, Triglykoldimethylether, Pyridin sowie Sulfolan in Betracht. Zusätzlich kann ein basisches Kondensationsmittel zum Entzug der freiwerdenden Säure zugesetzt werden. Als solche kommen vorzugsweise die bei Verfahren (1) genannten in Betracht.

Die Ausgangsstoffe für die beschriebenen Verfahren werden nach literaturbekannten Methoden hergestellt. Die Verbindungen der Formel (II) erhält man, falls n eins bedeutet,

aus einem substituierten Brenzcatechin bzw. o-Mercapto-phenol durch Umsetzung mit Epichlorhydrin und anschließende Umwandlung des so erhaltenen Oxacycl-alkanols in den reaktiven Ester mit Hilfe einer starken Säure oder deren

5 Derivate wie Thionylchlorid, einem Phosphorhalogenid oder einem Benzolsulfonylhalogenid (J. Med. Chem. 8, 446 (1965)). Falls n zwei oder drei bedeutet, reduziert man entsprechend dem in der europäischen Patentanmeldung No. 4358 beschriebenen Verfahren eine geeignete 1,4-Benzodioxan-2-yl-carbon-

10 säure zum korrespondierenden Alkohol, z.B. unter Verwendung von Lithiumaluminiumhydrid oder Natrium-2-methoxyethoxy-aluminiumhydrid, und führt dann die Veresterung wie oben beschrieben durch.

15 Verbindungen der Formel (III) können z.B. nach der deutschen Offenlegungsschrift 2 526 393 oder der deutschen Offenlegungsschrift 2 400 094, ausgehend von in 1-Stellung mit einer Carbethoxy- oder Benzylgruppe geschütztem Amino-

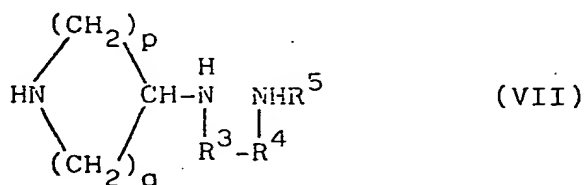
20 piperidin und einem geeignet substituierten o-Chlornitrobenzol, anschließende katalytische Hydrierung der Nitrogruppe zur Aminogruppe, z.B. unter Verwendung von Raney-Nickel als Katalysator, Cyclisierung mit einem Kohlen-

säurederivat analog Verfahren (2) und Abspaltung der Aminoschutzgruppe in 1-Stellung, hergestellt werden.

25

Verbindungen der Formel (IV) erhält man durch Umsetzung von Verbindungen der Formel (II) mit Verbindungen der Formel (VII),

30



35 die bei der Herstellung der Ausgangsstoffe der Formel (III) als Zwischenprodukte anfallen. Die Reaktionsbedingungen

für diese Reaktion sind die gleichen wie bei Verfahren (1) beschrieben.

Im folgenden beziehen sich Prozentangaben auf das Gewicht, wenn nichts anderes angegeben ist.

- 5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) zeigen pharmakologische Wirkungen, insbesondere antipsychotische (neuroleptische) Wirkungen. So antagonisieren sie dosisabhängig die Amphetamin-Aggregations-Toxizität bei Mäusen.
- 10 In diesem Test erhalten Gruppen von je 10 Mäusen, die auf engem Raum zusammensitzen (ca. 25 cm²/Maus), eine Stunde nach Gabe einer Verbindung der Formel (I) 20 mg/kg D-Amphetamin in 0,2 %iger wäßriger Lösung subcutan injiziert. Es wird dabei diejenige Dosis der Verbindung (I) ermittelt,
- 15 die 50 % der Tiere vor dem Tod durch die Amphetamin-Vergiftung schützt. Die ED₅₀-Werte der Verbindungen der Formel (I) liegen zwischen 0,01 und 40 mg/kg. Weiterhin inhibieren sie das durch Amphetamin und Apomorphin bei Ratten hervorgerufene stereotypische Verhalten. Die Wirkung
- 20 wird durch übliche statistische Methoden bestimmt; mit diesen werden die ED₅₀-Werte für diese Tests errechnet. Sie liegen für die Verbindungen der Formel (I) bei 0,1 bis 20 mg/kg, vorzugsweise bis 5 mg/kg, für die Inhibierung der Amphetamin- und bei 0,01 bis 20 mg/kg, vorzugsweise bis 5 mg/kg,
- 25 für die Inhibierung der Apomorphin-induzierten Stereotypien.

In einem weiteren Versuch wird bei Ratten eine einseitige Hirnläsion erzeugt, worauf sich die Tiere nach Gabe von Amphetamin in der Richtung der Läsion um ihre Achse drehen.

- 30 Die Verbindungen der Formel (I) inhibieren dieses Verhalten mit ED₅₀-Werten von 0,05 bis 20 mg/kg, vorzugsweise bis 5 mg/kg.

Weiterhin inhibieren die Verbindungen der Formel (I) stark die intracranielle Selbststimulation von Ratten (ED₅₀-Werte

35 von 0,01 bis 10 mg/kg, vorzugsweise bis 5 mg/kg). Bei diesem Verfahren können sich Ratten, denen Elektroden ins Gehirn implantiert wurden, auf Tastendruck selbst Reize setzen. Bestimmt wird die Dosis der Verbindungen, die die Zahl der Tastendrucke um 50 % reduziert.

Die Verbindungen haben keine oder nur eine schwache kataleptogene Wirkung, d.h. sie bewirken nur in hohen Dosen (> 30 mg/kg) eine kataleptische Starre bei Ratten. Daneben bewirken sie bis zu hohen Dosierungen (> 10 mg/kg intraperitoneal bei der Maus) keine oder nur eine geringe Blockierung von α - sowohl als auch β -adrenergen Rezeptoren, sind also nicht sympatholytisch wirksam.

Die oben angegebenen pharmakologischen Wirkungen sind denen bekannter Neuroleptika deutlich überlegen. So liegt zum Beispiel das Verhältnis von wirksamer Dosis zu kataleptogener Dosis bei 1:20 bis 1:180 je nach Testverfahren. Für die gebräuchlichen Butyrophenon-Derivate wie Haloperidol und Phenothiazine wie Chlorpromazin liegt dieses Verhältnis bei 1:4 bis 1:8 (P.A.J. Janssen u. W.F.M. van Bever in G.Stille, H. Hoffmeister (Herausgeber) Psychotropic Agents, Vol. I, Springer 1980). Die kataleptogenen Wirkungen führen in der Anwendung zu nicht erwünschten extrapyramidalen Störungen. Daneben weisen die bekannten Neuroleptika häufig eine α -sympatholytische Nebenwirkung auf, die unter anderem zu einer unerwünschten Blutdrucksenkung führt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen und ihre pharmakologisch verträglichen Salze sind innerhalb eines breiten Dosierungsbereiches wirksam. Die Höhe der verabreichten Dosierung ist abhängig von der Art der gewünschten Behandlung, von der Verabreichungsweise, vom Zustand, vom Typ und von der Größe des zu behandelnden Säugetieres. Bei oraler Dosierung werden befriedigende Ergebnisse mit Dosen von 0,01 bis 100 mg, vorzugsweise bis 10 mg, einer Verbindung der Formel I pro kg Tierkörpergewicht erzielt. Beim Menschen variiert die tägliche Dosis zwischen 10 mg und 800 mg, vorzugsweise 20 bis 500 mg, wobei Einzeldosen von 5 bis 200 mg, vorzugsweise ein- bis dreimal täglich gegeben werden können. Für intravenöse und intramuskuläre Anwendung beträgt die Dosis 1 bis 300 mg, vorzugsweise 5 bis 150 mg täglich.

- Die pharmakologisch verwendbaren Verbindungen der vorliegenden Erfindung und ihre Salze können zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten verwendet werden, welche eine wirksame Menge der Aktivsubstanz zusammen mit Trägerstoffen
- 5 enthalten, die sich zur enteralen oder parenteralen Verabreichung eignen. Vorzugsweise verwendet man Tabletten oder Gelatinekapseln, welche den Wirkstoff zusammen mit Verdünnungsmitteln, zum Beispiel Lactose, Dextrose, Rohrzucker, Mannitol, Sorbitol, Cellulose und/oder Glycin und Schmier-
- 10 mitteln, zum Beispiel Kieselerde, Talk, Stearinsäure oder deren Salze, wie Magnesium- oder Calciumstearat, und/oder Polyethylenglykol enthalten. Tabletten enthalten ebenfalls Bindemittel, zum Beispiel Magnesiumaluminiumsilicat, Stärke-Paste, Gelatine, Traganth, Methylcellulose, Natrium-
- 15 carboxymethylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon und, falls benötigt, Farbstoffe, Geschmacksstoffe oder Süßmittel. Injizierbare Lösungen sind vorzugsweise isotonische wäßrige Lösungen oder Suspensionen, die sterilisiert sein können und Hilfsstoffe wie Konservier-, Stabilisierungs-,
- 20 Netz- und/oder Emulgiermittel, Löslichkeitsvermittler, Salze zur Regulierung des osmotischen Drucks und/oder Puffersubstanzen enthalten können. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Präparate, die, wenn erwünscht, weitere pharmakologisch wertvolle Stoffe enthalten können, werden
- 25 in an sich bekannter Weise, zum Beispiel mittels konventioneller Misch-, Granulier- oder Dragierverfahren, hergestellt und enthalten etwa 0.1 % bis etwa 75 %, bevorzugt etwa 1 % bis etwa 50 % des Wirkstoffs.
- 30 Die im Anschluß folgenden Beispiele sollen die Erfindung erläutern. Prozentangaben beziehen sich auf das Gewicht, wenn nichts anderes angegeben ist.

Beispiel 1:

5 1-[(Benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl]-4-(5-chlor-benzimidazol-2-on-1-yl)piperidin-Hydrochlorid

1.1 1-Carbethoxy-4-(2-nitro-4-chlor-anilino)-piperidin

- 10 Ein Gemisch aus 0,25 Mol 4-Amino-1-piperidincarbonsäure-ethylester, 0,3 Mol 1,4-Dichlor-2-nitrobenzol, 0,3 Mol Natriumcarbonat, 0,2 g Kaliumjodid und 160 ml Cyclohexanol wird 40 Stunden bei 150° C gerührt. Nach Abkühlen wird mit Toluol und Wasser versetzt, die organische
- 15 Schicht abgetrennt, dreimal mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand wird in heißem Diisopropylether gelöst, die Lösung wird mit Aktivkohle unter Rückfluß gerührt, filtriert und kristallisieren gelassen, F. 116° C.

20

1.2 1-Carbethoxy-4-(2-amino-4-chlor-anilino)-piperidin

- 25 Eine Lösung von 59 g 1-Carbethoxy-4-(2-nitro-4-chlor-anilino)-piperidin in 270 ml THF und 96 ml absolutem Ethanol wird bei Normaldruck und Raumtemperatur mit 15 g Raney-Nickel als Katalysator hydriert. Nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme wird filtriert und eingedampft,
- 30 F. 150° C.

1.3 1-Carbethoxy-4-(5-chlor-benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

35

Eine Mischung aus 24,7 g 1-Carbethoxy-4-(2-amino-4-chlor-anilino)-piperidin und 7,2 g Harnstoff wird 3,5 Stunden auf 160 - 180° C erhitzt. Die Schmelze wird in 250 ml

Toluol aufgenommen und so lange unter Rühren erhitzt, bis alles in Lösung gegangen ist. Die Lösung wird mit Aktivkohle geklärt, filtriert und auf 50 ml eingengt. Das Produkt wird mit Diisopropylether ausgefällt, F. 160° C.

5

1.4 4-(5-Chlor-benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

Eine Mischung aus 22,3 g 1-Carbethoxy-4-(5-chlor-benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin, 13 g 50 %iger Natronlauge und 90 ml Wasser wird 24 Stunden am Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wird die Lösung 30 Minuten mit 8,5 g Ammoniumchlorid gerührt, mit Chloroform extrahiert, das Ungelöste abfiltriert und verworfen. Die Chloroformlösung wird getrocknet und eingedampft. Das Produkt kristallisiert und schmilzt bei 220° C.

Nach den Vorschriften von Beispiel 1.1 bis 1.4 werden analog die folgenden Ausgangsstoffe aus den entsprechend substituierten o-Chlor-nitrobenzolen hergestellt:

- 25 4-(6-Chlor-benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin, F. 130°C (Zers.)
4-(7-Chlor-benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin, F. 246°C
4-(5,6-Dichlor-benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin, F. 202-203°C
4-(5-Methyl-benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin, F. 196-197°C
4-(5-Methoxy-benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin, F. 117°C (Zers.)
4-(5,6-Dimethyl-benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin
4-(6-Methyl-benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin
30 4-(Benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin
4-(6-Chlor-7-methyl-benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin, F. 174-176°C (Zers.)
4-(5-Trifluormethyl-benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin, F. > 260°C
4-(5-Fluor-benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin, F. 159°C
35 4-(5-Brom-benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin
4-(5-Formyl-benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

1.5 2-Hydroxymethyl-1,4-benzodioxan

0,5 Mol Brenzcatechin werden bei 100° C heftig mit 1,5 Mol Epichlorhydrin und 1 Mol 10 %iger wäßrige Kalilauge gerührt. Nach Abkühlen wird mit Ether extrahiert, der Etherextrakt wird mit verdünnter Kalilauge und Wasser gewaschen und getrocknet, das Produkt wird nach Eindampfen aus Ethanol umkristallisiert, F. 87 - 90° C.

1.6 2-(p-Toluolsulfonyloxymethyl)-1,4-benzodioxan

0,35 Mol 2-Hydroxymethyl-1,4-benzodioxan werden in 200 ml wasserfreiem Pyridin gelöst und mit 0,38 Mol p-Toluolsulfonylchlorid versetzt. Nach 16 Stunden bei Raumtemperatur wird mit eiskalter verdünnter Salzsäure angesäuert und mit Ether extrahiert. Nach Trocknen und Einengen wird umkristallisiert, F. 79° C.

Analog den vorstehenden Vorschriften wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

2-(p-Toluolsulfonyloxymethyl)-5-methyl-1,4-benzodioxan,

F. 80 - 81° C

2-(p-Toluolsulfonyloxymethyl)-8-methyl-1,4-benzodioxan,

F. 84° C

2-(p-Toluolsulfonyloxymethyl)-5,7-dimethyl-1,4-benzodioxan, Öl2-(p-Toluolsulfonyloxymethyl)-6-fluor-1,4-benzodioxan,

Öl

2-(p-Toluolsulfonyloxymethyl)-7-fluor-1,4-benzodioxan

F. 87 - 89° C

- 15 -

2-(p-Toluolsulfonyloxymethyl)-5,8-dimethyl-1,4-benzodi-
oxan, F. 84 - 85° C

5 2-(p-Toluolsulfonyloxymethyl)-6,7-dimethyl-1,4-benzodi-
oxan, F. 93,5 - 95° C

10 2-(p-Toluolsulfonyloxymethyl)-6-acetyl-1,4-benzodioxan,
F. 72 - 75° C

2-(p-Toluolsulfonyloxymethyl)-5-chlor-1,4-benzodioxan,
F. 83 - 84° C

15 2-(p-Toluolsulfonyloxymethyl)-6-nitro-1,4-benzodioxan,
F. 119 - 122° C

20 2-(p-Toluolsulfonyloxymethyl)-8-nitro-1,4-benzodioxan,
F. 96 - 98° C

25 1.7 2-Chlormethyl-1,4-benzodioxan

30 0,42 Mol 2-Hydroxymethyl-1,4-benzodioxan werden mit
0,42 Mol Thionylchlorid in 600 ml trockenem Pyridin 3 h
auf 100° C erhitzt. Nach Abkühlen wird mit eiskalter ver-
dünnter Salzsäure versetzt und mit Ether extrahiert. Das
Lösungsmittel wird nach Trocknen entfernt, der Rückstand
im Vakuum destilliert, Sdp. 80° C (0,9 mbar).

Nach dieser Vorschrift wurden ebenfalls die folgenden Ver-
bindungen synthetisiert:

2-Chlormethyl-6-methyl-1,4-benzodioxan,

Sdp. 86 - 100° C (0,2 mbar)

5 2-Chlormethyl-7-methyl-1,4-benzodioxan,

Sdp. 96 - 102° C (0,5 mbar)

2-Chlormethyl-8-methyl-1,4-benzodioxan,

10 Sdp. 91 - 92° C (0,9 mbar)

2-Chlormethyl-7-chlor-1,4-benzodioxan,

Sdp. 95 - 96° C (0,4 mbar)

15

1.8 2-Brommethyl-1,4-benzodioxan

20 0,3 Mol 2-Hydroxymethyl-1,4-benzodioxan wird langsam mit
0,11 Mol Phosphortribromid in 500 ml Tetrachlorethan ver-
setzt und 2 Stunden auf 80 - 90° C erwärmt. Nach Abkühlen
wird in Wasser gegossen, die organische Schicht abge-
trennt, mit verdünnter Natronlauge und Wasser gewaschen,
25 getrocknet, eingeengt und destilliert, Sdp. 102 - 103° C
(1,3 mbar).

Nach dieser Vorschrift wurde weiterhin hergestellt:

2-Brommethyl-6,7-dichlor-1,4-benzodioxan, Sdp. 124 -

30

127° C (0,3 mbar)

1.9 1-[Benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl]-4-(5-chlor-benz-
imidazol-2-on-1-yl)-piperidin . Hydrochlorid

- 5 2,3 g 2-Brommethyl-1,4-benzodioxan, 2,2 g 4-(5-Chlor-benz-
imidazol-2-on-1-yl)-piperidin, 1,4 ml Triethylamin und
0,3 g Natriumjodid werden in 25 ml trockenem Dimethylform-
amid 60 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann auf
10 Mischung 2 Stunden heftig gerührt. Das ausgefallene Pro-
dukt wird abgesaugt, mit Wasser und Diisopropylether ge-
waschen und getrocknet; die so erhaltene freie Base
schmilzt bei 226 - 228° C.
NMR: 11,0 s (1H); 7,3 - 6,6 m (7H); 4,5 - 3,6 m (4H);
15 3,3 - 1,5 m (10H)
IR: 1685 cm⁻¹

Hydrochlorid: Die Base wird in Methylenchlorid/Methanol
gelöst. 3 ml 2,5-normaler ethanolischer HCl werden zuge-
20 geben, zur Trockene eingeengt, zweimal in Aceton aufge-
nommen und jeweils zur Trockene eingeengt; farbloses
Pulver vom F. 196 - 200° C (Zersetzung).

Analyse	Ber.	C 57,8	H 5,3
	Gef.	C 57,7	H 5,7

25 Beispiel 2:

1-[Benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl]-4-(benzimidazol -2-on-
1-yl)-piperidin . Hydrochlorid

- 30 0,018 Mol 2-(p-Toluolsulfonyloxymethyl)-1,4-benzodioxan,
0,018 Mol 4-(Benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin, 3,6 g
Kaliumcarbonat und 60 ml absolutes Dimethylformamid wer-

2 Stunden auf 170° C erhitzt. Nach Abkühlen wird auf Wasser gegossen, der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet; die so erhaltene freie Base schmilzt bei 183 - 184° C.

5 NMR: 10,3 s (1H); 7,3 - 6,8 m (8H); 4,6 - 4,0 m (4H);
3,3 - 1,5 m (10H)

IR: 1690 cm⁻¹

Hydrochlorid: farbloses Pulver, F. 193 - 195° C

10 Analog den in Beispiel 1.9 und 2 angegebenen Vorschriften werden unter Verwendung entsprechender Mengen der betreffenden Ausgangsmaterialien die folgende Verbindungen hergestellt:

15

Beispiel 3:

1-[(5-Methyl-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl]-4-(5-chlor-
20 benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

NMR: 10,5 s (1H); 7,3 - 6,8 m (6H); 4,6 - 4,0 m (4H);
3,3 - 1,5 m+s (13H).

IR: 1685 cm⁻¹

25

Beispiel 4:

1-[(5-Methyl-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl]-4-(6-chlor-
30 benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

NMR: 10,4 s (1H); 7,4 - 6,7 m (6H); 4,6 - 4,0 m (4H);
3,3 - 1,5 m+s (13H)

35 IR: 1690 cm⁻¹

Beispiel 5:

5 1-[(5-Methyl-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl]-4-(benz-
imidazol-2-on-1-yl)-piperidin

NMR: 10,8 s (1H); 7,3 - 6,7 m (7H); 4,6 - 4,1 m (4H);
3,3 - 1,5 m+s (13H)
IR: 1689 cm⁻¹

Beispiel 6:

15 1-[(6-Methyl-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl]-4-(benz-
imidazol-2-on-1-yl)-piperidin

NMR: 10,4 s (1H); 7,4 - 6,8 m (6H); 4,6 - 3,9 m (4H);
3,3 - 1,5 m+s (13H);
20 IR: 1685 cm⁻¹

Beispiel 7:

25 1-[(6-Methyl-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl]-4-(5-chlor-
benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

Freie Base: F. 164-166°C

30 NMR: 10,8 s (1H); 7,4 - 6,6 m (6H); 4,6 - 3,9 m (4H);
3,3 - 1,5 m+s (13H)
IR: 1691 cm⁻¹

Hydrochlorid: F. 224-226°C (Zers.)

Beispiel 8:

5 1-[(5-Methyl-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl]-4-(7-chlor-
benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

NMR: 10,6 s (1H); 7,4 - 6,6 m (6H); 4,5 - 3,9 m (4H);

3,3 - 1,5 m+s (13H)

IR: 1694 cm⁻¹

10

Beispiel 9:

15 1-[(7-Methyl-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl]-4-(5-chlor-
benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

NMR: 10,6 s (1H); 7,4 - 6,6 m (6H); 4,5 - 3,9 m (4H);

3,3 - 1,5 m+s (13H)

20 IR: 1685 cm⁻¹

Beispiel 10:

25 1-[(7-Methyl-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl]-4-(7-chlor-
benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

NMR: 10,8 s (1H); 7,3 - 6,6 m (6H); 4,5 - 3,9 m (4H);

30 3,3 - 1,5 m+s (13H)

IR: 1688 cm⁻¹

Beispiel 11:

1-[(6-Acetyl-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl]-4-(5-chlor-benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

5 NMR: 10,4 s (1H); 7,7-6,6 m (6H); 4,5-3,9 m (4H); 3,3-1,5
m+s (13H); 2,1 s (3H)
IR: 1698, 1685 cm^{-1}

Beispiel 12:

10

1-[(6-Acetyl-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl]-4-(benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

NMR: 10,6 s (1H), 7,7-6,7m(7H); 4,5-3,9 m (4H); 3,3-1,4
15 m+s (13H); 2,1 s (3H)
IR: 1698, 1690 cm^{-1}

Beispiel 13:

20 1-[(5,7-Dimethyl-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl]-4-(benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

NMR: 10,8 s (1H); 7,3-6,5 m (6H); 4,5-3,9 m (4H); 3,3 -
1,4 m+2s (16H)
25 IR: 1695 cm^{-1}

Beispiel 14:

30 1-[(5,7-Dimethyl-benzo-1,4-dioxan -2-yl)-methyl]-4-(5-chlor-benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

NMR: 10,7 s (1H); 7,2-6,5 m (5H); 4,5-4,0 m (4H); 3,3-1,5
m+2s (16H);
IR: 1688 cm^{-1}

Beispiel 15:

1-[(5,8-Dimethyl-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl]-4-(5-chlor-benzimidazol-2-on-1-yl)piperidin

5

NMR: 11,0 s (1H); 7,3-6,5 m (5H); 4,5-4,0 m (4H); 3,3-1,5
m+2s (16H)

IR: 1684 cm⁻¹

10 Beispiel 16:

1-[(5,8-Dimethyl-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl]-4-(benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

15 NMR: 10,9 s (1H); 7,3-6,5 m (6H); 4,6-4,0 m (4H); 3,3-1,5
m+2s (16H)

IR: 1690 cm⁻¹

Beispiel 17:

20

1-[(6,7-Dimethyl-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl]-4-(benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

25 NMR: 10,7 s (1H); 7,3-6,5 m (6H); 4,6-4,0 m (4H); 3,3-1,5
m+2s (16H)

IR: 1687 cm⁻¹

Beispiel 18:

30 1-[(6,7-Dimethyl-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl]-4-(5-chlor-benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

NMR: 10,8 s (1H); 7,4-6,6 m (5H); 4,5-3,9 m (4H); 3,3-1,4
m+2s (16H)

35 IR: 1683 cm⁻¹

Beispiel 19:

1-[(5-Chlor-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl]-4-(5-chlor-benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

5

NMR: 10,9 s (1H); 7,4-6,7 m (6H); 4,5-3,9 m (4H); 3,4-1,5 (10H)

IR: 1684 cm⁻¹

10 Beispiel 20:

1-[(5-Chlor-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl]-4-(benzimidazol-2-on-1-yl)piperidin

15 NMR: 11,2 s (1H); 7,5-6,7 m (7H); 4,5-3,9 m (4H); 3,4-1,4 m (10H)

IR: 1679 cm⁻¹

Beispiel 21:

20

1-[(7-Chlor-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl]-4-(5-chlor-benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

Freie Base: F. 184-189°C

NMR: 11,0 s (1H); 7,4-6,6 m (6H); 4,5-3,9 m (4H); 3,5-1,5 m (10H)

25

IR: 1683 cm⁻¹

Hydrochlorid: F. > 180°C (Zers.)

Beispiel 22:

30 1-[(7-Chlor-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl]-4-(5-methyl-benzimidazol-2-on-1-yl)piperidin

Freie Base: F. 187°C

NMR: 10,9 s (1H); 7,4-6,7 m (6H); 4,5-3,9 m (4H); 3,5-1,5 m+s (13H)

35

IR: 1686 cm⁻¹

Hydrochlorid: F. 245°C (Zers.)

Beispiel 23:

1-[(7-Chlor-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl]-4-(benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

5

NMR: 10,9 s (1H); 7,4-6,7 m (7H); 4,5-3,9 m (4H); 3,5-1,5 m (10H)

IR: 1688 cm⁻¹

10 Beispiel 24:

1-[(6,7-Dichlor-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl]-4-(5-chlor-benzimidazol-2-on-1-yl)piperidin

Freie Base: F. 238-240°C

15 NMR: 10,7 s (1H); 7,4-6,7 m (5H); 4,5-3,9 m (4H); 3,5 - 1,5 m (10H)

IR: 1682 cm⁻¹

Hydrochlorid: F. 289-290°C

Beispiel 25:

20

1-[(6,7-Dichlor-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl]-4-(benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

NMR: 10,95 s (1H); 7,4-6,7 m (6H); 4,5-3,9 m (4H); 3,5-1,5 m (10H)

25

IR: 1690 cm⁻¹

Beispiel 26:

30 1-[(6,7-Dichlor-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl]-4-(5-methylbenzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

NMR: 11,1 s (1H); 7,4-6,7 m (5H); 4,5-3,9 m (4H); 3,6-1,4 m+s (13H)

35

IR: 1690 cm⁻¹

Beispiel 27:

1-[(6-Nitro-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl]-4-(5-chlor-
benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

5

NMR: 11,2 s (1H); 8,0-6,7 m (6H); 4,5-3,9 m (4H); 3,5 -
1,5 m (1OH)

IR: 1688. 1530 cm^{-1}

10 Beispiel 28:

1-[(6-Nitro-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl]-4-(benzimidaza-
zol-2-on-1-yl)-piperidin

15 NMR: 11,0 s (1H); 8,0-6,8 m (7H); 4,5-3,9 m (4H); 3,5-
1,4 m (1OH)

IR: 1692 cm^{-1}

Beispiel 29:

20

1-[(7-Nitro-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl]-4-(5-chlor-
benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

25 NMR: 10,7 s (1H); 8,0-6,9 m (6H); 4,5-3,9 m (6H); 4,5-
3,9 m (4H); 3,5-1,6 m (1OH)

IR: 1688 cm^{-1}

Beispiel 30:

30 1-[(7-Nitro-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl]-4-(benzimi-
dazol-2-on-1-yl)-piperidin

NMR: 10,8 s (1H); 8,0-6,9 m (7H); 4,5-3,9 m (4H); 3,5-1,5
m (1OH)

35 IR: 1687, 1530 cm^{-1}

Beispiel 31:1-[(Benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl]-4-(5-chlor-benzimidazol-2-thion-1-yl)-piperidin

5

31.1 4-(5-Chlor-benzimidazol-2-thion-1-yl)-piperidin

6 g 1-Carbethoxy-4-(2-amino-4-chlor-anilino)-piperidin (1.2) werden in 35 ml Schwefelkohlenstoff und 30 ml Ethanol 24 Stunden unter Rühren am Rückfluß gekocht. Nach Eindampfen wird der Rückstand aus Ethanol kristallisiert. Das so erhaltene Produkt wird mit 50 ml 10%iger Natronlauge 24 Stunden am Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wird die Lösung mit Ammoniumchlorid neutralisiert und mit Chloroform extrahiert. Die organische Schicht wird getrocknet und eingeengt. Das so erhaltene Produkt schmilzt bei 282-284° C. Nach der gleichen Vorschrift werden weiterhin hergestellt:

20 4-(Benzimidazol-2-thion-1-yl)piperidin, F 250-251° C
4-(5-Trifluormethyl-benzimidazol-2-thion-1-yl)-piperidin

25 31.2. 1-[(Benzo-1.4-dioxan-2-yl)-methyl]-4(5-chlor-benzimidazol-2-thion-1-yl)-piperidin

30 2,3 g 2-Brommethyl-1.4-benzodioxan, 2,35 g 4-(5-Chlor-benzimidazol-2-thion-1-yl)-piperidin, 1,4 ml Triethylamin und 0,3 g Natriumjodid werden in 25 ml wasserfreiem Dimethylformamid 60 Stunden auf 60° C erwärmt, dann auf Eiswasser gegossen. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

35 NMR: 9,2 s (1H); 7,3-6,5 m (7H); 4,5-3,9 m (4H);
3,5-1,5 m (10H)

Hydrochlorid: F. 263-265° C (Zers.)

Nach dieser Vorschrift werden analog unter Verwendung der entsprechenden Menge an Ausgangsmaterialien die folgenden Verbindungen hergestellt:

Beispiel 32:

5

1-[(Benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl]-4-(benzimidazol-2-thion-1-yl)piperidin, Hydrochlorid: F 207-211°C (Zers.)

10 NMR: 9,0 s (1H); 7,3-6,5 m (8H); 4,5-3,9 m (4H); 3,5-1,5 m (10H)

Beispiel 33:

15 1-[(5-Methyl-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl]-4-(5-chlor-benzimidazol-2-thion-1-yl)-piperidin

NMR: 9,3 s (1H); 7,3-6,4 m (6H); 4,5-3,9 m (4H); 3,5-1,5 m+s (13H)

20 Beispiel 34:

1-[(5-Methyl-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl]-4-(benzimidazol-2-thion-1-yl)-piperidin

25 NMR: 9,1 s (1H); 7,3-6,5 m (7H); 4,5-3,9 m (4H); 3,5-1,5 m+s (13H)

Beispiel 35:

30 1-[(5,8-Dimethyl-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl]-4-(5-chlor-benzimidazol-2-thion-1-yl)-piperidin

NMR: 9,4 s (1H); 7,3-6,5 m (5H); 4,5-3,9 m (4H); 3,5-1,5 m+2s (16H)

Beispiel 36:

1-[(5,8-Dimethyl-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl]-4-(5-trifluormethyl-benzimidazol-2-thion-1-yl)-piperidin

5

NMR: 9,6 s (1H); 7,7-6,5 m (5H); 4,5-3,9 m (4H); 3,5-1,5
m+2s (16H)

Beispiel 37:

10

1-[(5-Chlor-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl]-4-(5-chlor-benzimidazol-2-thion-1-yl)-piperidin

15

NMR: 9,2 s (1H); 7,3-6,5 m (6H); 4,5-3,9 m (4H); 3,5-1,5
m (10H)

Beispiel 38:

20

1-[(5-Chlor-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl]-4-(benzimidazol-2-thion-1-yl)-piperidin

NMR: 9,2 s (1H); 7,3-6,5 m (7H); 4,5-3,9 m (4H); 3,5-1,5 m
(10H)

25

Beispiel 39:

1-[(6-Nitro-benzo-1,4-dioxan-2-yl)methyl]-4-(5-chlorbenzimidazol-2-thion-1-yl)-piperidin

30

NMR: 9,2 s (1H); 8,2-6,5 m (6H); 4,5-3,9 m (4H); 3,5-
1,5 m (10H)

Beispiel 40:

1-[(6-Nitro-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl]-4-(benzimidazol-2-thion-1-yl)-piperidin

5

NMR: 9,2 s (1H); 8,2-6,5 m (7H); 4,5-3,3 m (4H); 3,5-1,5 m (10)

Beispiel 41:

10

1-[(Benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl]-4-(6-chlor-benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

41.1 4-(5-Chlor-2-nitro-anilino)-piperidin-Hydrobromid

15

30 g 1-Carbethoxy-4-(5-chlor-2-nitro-anilino)-piperidin in 400 ml einer 48%igen Bromwasserstoffsäure werden 4 Stunden unter Rühren am Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wird der gebildete Niederschlag abgesaugt und mit Wasser und Petrolether gewaschen. Man erhält das Produkt als hellbeiges Pulver.

20

41.2 1-[(Benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl]-4-(5-chlor-2-nitro-anilino)-piperidin

25

11,5 g 2-Brommethyl-1,4-benzodioxan, 20,4 g 4-(5-Chlor-2-nitro-anilino)-piperidin-Hydrobromid, 20 g Kaliumcarbonat und 0,5 g Kaliumjodid werden in 120 ml Methylisopropylketon gelöst und 24 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird mit Wasser versetzt, die organische Phase abgetrennt, getrocknet und eingengt.

30

- 30 -

41.3 1-[(Benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl]-4-(5-chlor-2-amino-anilino)-piperidin

20 g 1-[(Benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl]-4-(5-chlor-2-nitro-anilino)-piperidin werden unter Verwendung von 4 g Raney-Nickel als Katalysator in 200 ml Ethanol bei Normaldruck und Raumtemperatur hydriert. Nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme wird filtriert, mit Ethanol nachgewaschen und eingeengt.

41.4 1-[(Benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl]-4-(6-chlor-benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

14,5 g 1-[(Benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl]-4-(5-chlor-2-amino-anilino)-piperidin in 5 ml 10%iger Salzsäure und 40 ml Wasser werden unter Kühlen und Rühren mit einer Lösung von 4,8 g Kaliumcyanat in 10 ml Wasser versetzt. Nach Beenden der Zugabe wird 1 Stunde bei Raumtemperatur und anschließend 24 Stunden bei Rückflußtemperatur gerührt. Nach Abkühlen wird mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wird mit 5%iger Salzsäure gewaschen, getrocknet, filtriert und eingeengt, F. 232 - 234°C

NMR: 10,5 s (1H); 7,3-6,8 m (7H); 4,6-4,0 m (4H),
3,3-1,5 m (10H)
IR: 1686 cm⁻¹
Hydrochlorid: F. 230-232°C (Zers.)

Auf gleiche Weise werden aus den entsprechenden Ausgangsstoffen die folgenden Verbindungen hergestellt:

Beispiel 42:

1-[(Benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl]-4-(7-chlor-benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

Freie Base: F. 171-174°C

NMR: 10,5 s (1H); 7,3-6,8 m (7H); 4,6-4,0 m (4H); 3,3-1,5 m (10H)
IR: 1685 cm⁻¹
Hydrochlorid: F. 236°C

Beispiel 43:

1-[(Benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl]-4-(5,6-dichlor-benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

5 Freie Base: F. 207 - 211°C

NMR: 10,6 s (1H); 7,4-6,8 m (6H); 4,6-4,0 m (4H); 3,3-1,5 m (10H);

IR: 1681 cm⁻¹

Hydrochlorid: F. 218 - 222°C

10 Beispiel 44:

1-[(Benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl]-4-(5-methyl-benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

Freie Base: F. 209 - 215°C

15 NMR: 10,3 s (1H); 7,4-6,8 m (7H); 4,6-4,0 m (4H); 3,3-1,4 m+s (13H)

IR: 1691 cm⁻¹

Hydrochlorid: F. 212 - 214°C

Beispiel 45:

20

1-[(Benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl]-4-(5-trifluormethyl-benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

Freie Base: F. 104°C (Zers.)

NMR: 10,8 s (1H); 8,0-6,8 m (7H); 4,6-4,0 m (4H); 3,4-1.6 m (10H);

25

IR: 1680 cm⁻¹

Hydrochlorid: F. 243 - 247°C

Beispiel 46:

30 1-[(Benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl]-4-(5,6-dimethyl-benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

NMR: 10,4 s (1H); 7,1-6,5 m (6H); 4,6-4,0 m (4H); 3,5-1,5 m+s (16H)

35 IR: 1678 cm⁻¹

Beispiel 47:

1-[(Benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl]-4-(6-methyl-benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

5

NMR: 10,8 s (1H); 7,2-6,6 m (7H); 4,7-4,0 m (4H); 3,4-1,3 m+s (13H)
IR: 1682 cm⁻¹

10 Beispiel 48:

1-[(5-Methyl-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl]-4-(5-methyl-benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

15 NMR: 10,9 s (1H); 7,2-6,5 m (6H); 4,7-4,0 m (4H); 3,4-1,3 m+s (16H)

Beispiel 49:

20 1-[(5-Methyl-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl]-4-(5-trifluoromethyl-benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

NMR: 10,7 s (1H); 7,8-6,5 m (6H); 4,7-4,0 (4H); 3,3-1,3 m+s (13H)

25 IR: 1680 cm⁻¹

Beispiel 50:

30 1-[(6-Methyl-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl]-4-(5,6-dichlor-benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

NMR: 10,9 s (1H); 7,4-6,5 m (5H); 4,7-4,0 m (4H); 3,3-1,3 m+s (13H);

IR: 1678 cm⁻¹

Beispiel 51:

1-[(6-Methyl-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl]-4-(6-methyl-benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

5

NMR: 10,8 s (1H); 7,2-6,5 m (6H); 4,6-4,0 m (4H); 3,5-1,4 m+2s (16H)

IR: 1688 cm⁻¹

10 Beispiel 52:

1-[(7-Methyl-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl]-4-(benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

15 NMR: 11,0 s (1H); 7,3-6,6 m (7H); 4,6-4,0 m (4H); 3,6-1,5 m+s (13H)

IR: 1690 cm⁻¹

Beispiel 53:

20

1-[(7-Methyl-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl]-4-(5-trifluoromethyl-benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

NMR: 11,1 s (1H); 7,9-6,6 m (6H); 4,6-4,0 m (4H); 3,8-1,4 m+s (13H)

25

IR: 1692 cm⁻¹

Beispiel 54:

30 1-[(5,7-Dimethyl-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl]-4-(5,6-dimethyl-benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

NMR: 10,9s (1H); 7,1-6,6 m (4H); 4,6-4,0 m (4H); 3,6-1,3 m+4s (22H)

35 IR: 1685 cm⁻¹

Beispiel 55:

1-[(5,8-Dimethyl-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl]-4-
(5-trifluormethyl-benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

5

NMR: 10,7 s (1H); 7,9-6,6 m (5H); 4,6-4,0 m (4H); 3,5-
1,4 m+2s (16H)
IR: 1690 cm⁻¹

10 Beispiel 56:

1-[(6,7-Dimethyl-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl]-4-
(5-methyl-benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

15 NMR: 10,8 s (1H); 7,3-6,6 m (5H); 4,6-4,0 m (4H);
3,5-1,4 m+3s (19H);
IR: 1688 cm⁻¹

Beispiel 57:

20

1-[(5-Chlor-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl]-4-(5-trifluor-
methyl-benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

Beispiel 58:

25

1-[(7-Chlor-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl]-4-(5,6-
dichlorbenzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

30 NMR: 10,7 s (1H); 7,3-6,6 m (5H); 4,5-3,9 m (4H); 3,5-
1,5 m (10H)
IR: 1688 cm⁻¹

Beispiel 59:

35 1-[(6,7-Dichlor-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl]-4-(5-
trifluormethyl-benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

NMR: 10,9 s (1H); 7,8-6,6 m (5H); 4,5-3,9 m (4H);
3,5-1,5 m (10H);
IR: 1685 cm⁻¹

5 Beispiel 60:

1-[(6-Nitro-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl]-4-(5,6-dichlor-benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

10 NMR: 10,9 s (1H); 8,3-6,7 m (5H); 4,5-3,9 m (4H);
3,5-1,5 m (10H)
IR: 1685, 1530 cm⁻¹

Beispiel 61:

15

1-[(8-Nitro-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl]-4-(6-chlor-benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

20 NMR: 10,6 s (1H); 8,2-6,8 m (6H); 4,5-4,0 m (4H);
3,5-1,5 m (10H)
IR: 1685, 1530 cm⁻¹

Beispiel 62:

25 1-[(8-Nitro-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl]-4-(6-methyl-benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

30 NMR: 10,8 s (1H); 8,3-6,9 m (6H); 4,5-4,0 m (4H);
3,5-1,5 m+s (13H)
IR: 1685, 1530 cm⁻¹

Weiterhin werden analog den in Beispiel 1.9 und 2 angegebenen Vorschriften unter Verwendung entsprechender Mengen der betreffenden Ausgangsmaterialien die folgenden Verbindungen hergestellt:

5

Beispiel 63

10 1-/(Benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl-4-(5-fluor-benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

Freie Base: F. 174 - 178°C

NMR: 11,0 s (1H); 7,3-6,5 m (7H); 4,5-3,6 m (4H); 3,3-1,5 m (10H).

15 IR: 1688 cm⁻¹

Hydrochlorid, farbloses Pulver, F. 169°C (Zers.)

Beispiel 64

20 1-/(Benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl-4-(5-methoxy-benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

Freie Base: F. 177 - 181°C

NMR: 11,0 s (1H); 7,3-6,2 m (7H); 4,5-3,6 m+s (7H); 3,3-1,5 m (10H)

25 IR: 1680 cm⁻¹

Hydrochlorid, F. 220 - 223°C (Zers.)

Beispiel 65

30 1-/(Benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl-4-(5-brombenzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

NMR: 10,8 s (1H); 7,4-6,8 m (7H); 4,6-4,0 m (4H); 3,3-1,5 m (10H)

35 IR: 1690 cm⁻¹

Beispiel 66

1-(Benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl-4-(5-formylbenzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

5 NMR: 10,9 s (1H); 10,1 s (1H); 7,8-7,1 m (7H); 4,6-4,0 m (4H); 3,3-1,5 m (10H).
IR: 1705, 1690 cm⁻¹

Beispiel 67

10

1-(Benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl-4-(6-chlor-7-methyl)-benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

Freie Base: F. 187°C

15 NMR: 10,8 s (1H); 7,6-6,8 m (6H); 4,6-4,0 m (4H);
2,3 s (3H); 3,3-1,5 m (10H).
IR: 1690 cm⁻¹

Hydrochlorid, F. 254 - 255°C

Beispiel 68

20

1-(5-Methyl-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl-4-(5-fluor-benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

25 NMR: 10,8 s (1H); 7,3-6,8 m (6H); 4,6-4,0 m (4H);
3,3-1,5 m+s (13H).
IR: 1685 cm⁻¹

Beispiel 69

30

1-(5-Methyl-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl-4-(5-methoxy-benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

NMR: 10,9 s (1H); 7,3-6,4 m (6H); 4,6-4,0 m+s (7H);
3,3-1,5 m+s (13H)
35 IR: 1690 cm⁻¹

Beispiel 70

1-/7(6-Methyl-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl7-4-(5-methyl-benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

5 NMR: 10,8 s (1H); 7,3-6,4 m (6H); 4,6-4,0 m (4H);
3,3-1,5 m+2s (16H)
IR: 1685 cm⁻¹

Beispiel 71

10

1-/7(6-Methyl-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl7-4-(5-methoxy-benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

NMR: 10,9 s (1H); 7,3-6,2 m (6H); 4,6-4,0 m+s (7H);
15 3,3-1,5 m+s (13H)
IR: 1685 cm⁻¹

Beispiel 72

20 1-/7(6-Methyl-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl7-4-(5-fluor-benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

Freie Base: F. 178 - 180°C
NMR: 10,8 s (1H); 7,4-6,8 m (6H); 4,4-3,8 m (4H);
25 3,3-1,5 m+s (13H).
IR: 1685 cm⁻¹
Hydrochlorid, F. > 170°C (Zers.)

Beispiel 73

30

1-/7(6,7-Dimethyl-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl7-4-(5-fluor-benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

NMR: 10,9 s (1H); 7,4-6,8 m (5H); 4,4-3,9 m (4H);
35 3,3-1,4 m+2s (16H).
IR: 1685 cm⁻¹

Beispiel 74

1-/(6,7-Dimethyl-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl-4-(5-methoxy-benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

- 5 NMR: 10,9 s (1H); 6,9-6,0 m (5H); 4,6-3,9 m+s (7H);
3,3-1,4 m+2s (16H)
IR: 1690 cm⁻¹

Beispiel 75

10

1-/(7-Chlor-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl-4-(5-fluor-benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

Freie Base, F. 152 - 154°C

- 15 NMR: 10,9 s (1H); 7,3-6,6 m (6H); 4,6-4,0 m (4H);
3,5-1,5 m (1OH)
IR: 1685 cm⁻¹
Hydrochlorid, F. 233 - 236°C (Zers.)

20 Beispiel 76

1-/(7-Chlor-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl-4-(5-methoxy-benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

- NMR: 10,9 s (1H); 7,1-6,5 m (6H); 4,6-4,0 m+s (7H);
25 3,5-1,5 m (1OH)
IR: 1690 cm⁻¹

Beispiel 77

- 30 1-/(6,7-Dichlor-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl-4-(5-methoxy-benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

- NMR: 11,0 s (1H); 7,3-6,3 m (5H); 4,6-4,0 m+s (7H);
3,5-1,5 m (1OH)
35 IR: 1690 cm⁻¹

- 40 -

Beispiel 78

1-/(6,7-Dichlor-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl-4-(5-fluor-benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

- 5 Freie Base; F. 199 - 201°C
NMR: 11,0 s (1H); 7,3-6,9 m (5H); 4,6-4,0 m (4H);
3,5-1,5 m (1OH)
IR: 1688 cm⁻¹
Hydrochlorid, F. > 240°C (Zers.)

10

Beispiel 79

1-/(6-Fluor-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl-4-(5-chlor-benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

- 15 Freie Base, F. 213 - 217°C
NMR: 10,6 s (1H); 7,3-6,7 m (6H); 4,6-4,0 m (4H);
3,5-1,5 m (1OH)
IR: 1690 cm⁻¹
20 Hydrochlorid, F. 262 - 265°C

Beispiel 80

- 25 1-/(7-Fluor-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl-4-(5-chlor-benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

- Freie Base, F. 232 - 234°C
NMR: 10,9 s (1H); 7,3-6,7 m (6H); 4,6-4,0 m (4H);
3,5-1,5 m (1OH)
30 IR: 1690 cm⁻¹
Hydrochlorid, F. 192 - 194°C

Beispiel 81

1-/7(6-Fluor-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl7-4-(5-fluor-benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

5 Freie Base: F. 209°C

NMR: 11,0 s (1H); 7,4-6,7 m (6H); 4,6-4,0 m (4H);
3,5-1,5 m (1OH)

IR: 1690 cm⁻¹

Hydrochlorid, F. 237°C

10

Beispiel 82

1-/7(7-Fluor-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl7-4-(5-fluor-benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

15

Freie Base, F. 140°C (Zers.)

NMR: 11,0 s (1H); 7,4-6,7 m (6H); 4,6-4,0 m (4H);
3,5-1,5 m (1OH)

IR: 1685 cm⁻¹

20 Hydrochlorid, F. 247 - 250°C (Zers.)

Beispiel 83

1-/7(6-Fluor-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl7-4-(5-methyl-benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

25

NMR: 11,0 s (1H); 7,4-6,6 m (6H); 4,6-4,0 m (4H);
3,5-1,5 m+s (13H)

IR: 1685 cm⁻¹

30

Beispiel 84

1-/7(7-Fluor-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl7-4-(5-methyl-benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

35

Freie Base, F. 231°C

- 42 -

NMR: 11,0 s (1H); 7,4-6,6 m (6H); 4,6-4,0 m (4H);
3,5-1,5 m+s (13H)
IR: 1685 cm⁻¹
Hydrochlorid, F. 292-295°C

5

Beispiel 85

1-/[(7-Fluor-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl]-4-(6-chlor-
7-methyl-benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

10

Freie Base, F. 201 - 203°C
NMR: 11,0 s (1H); 7,4-6,6 m (5H); 4,6-4,0 m (4H);
3,5-1,5 m+s (13H)
IR: 1685 cm⁻¹
15 Hydrochlorid, F. 251 - 255°C (Zers.)

Beispiel 86

1-/[(7-Fluor-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl]-4-(6-chlor-
20 benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

20

Freie Base, F. 233 - 235°C
NMR: 10,8 s (1H); 7,4-6,8 m (6H); 4,6-4,0 m (4H);
3,5-1,5 m (10H)
25 IR: 1685 cm⁻¹
Hydrochlorid, F. 227°C (Zers.)

Beispiel 87

1-/[(7-Fluor-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl]-4-(7-chlor-
30 benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

30

Freie Base, F. 174 - 176°C
NMR: 10,8 s (1H); 7,4-6,8 m (6H); 4,6-4,0 m (4H);
3,5-1,5 m (10H)
35 IR: 1685 cm⁻¹
Hydrochlorid, F. 242 - 251°C

Beispiel 88

1-/(7-Fluor-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl-4-(5,6-dichlor-benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

- 5 Freie Base, F. 235 - 237°C
NMR: 10,8 s (1H); 7,5-6,7 m (5H); 4,6-4,0 m (4H);
3,5-1,5 m (1OH)
IR: 1685 cm⁻¹
Hydrochlorid, F. 258 - 261°C (Zers.)

10

Beispiel 89

1-/(7-Fluor-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl-4-(5-trifluor-methyl-benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

15

- Freie Base, F. 115 - 118°C
NMR: 10,8 s (1H); 7,7-6,8 m (6H); 4,6-4,0 m (4H);
3,5-1,5 m (1OH)
IR: 1685 cm⁻¹
20 Hydrochlorid, F. 170 - 175°C

Beispiel 90

1-/(6-Fluor-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl-4-(5-methoxy-benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

25

- NMR: 10,9 s (1H); 7,1-6,2 m (6H); 4,6-4,0 m+s (7H);
3,5-1,5 m (1OH)
IR: 1685 cm⁻¹

30

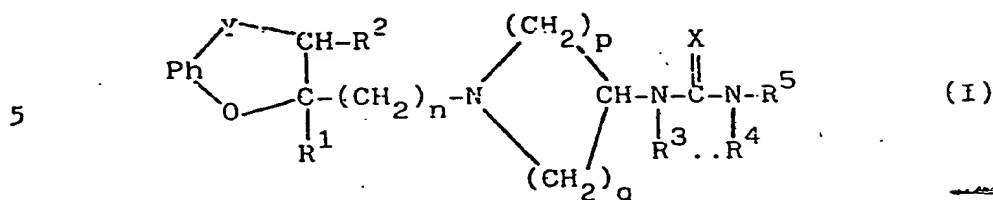
Beispiel 91

1-/(7-Fluor-benzo-1,4-dioxan-2-yl)-methyl-4-(5-methoxy-benzimidazol-2-on-1-yl)-piperidin

- 35 NMR: 11,0 s (1H); 7,1-6,2 m (6H); 4,6-4,0 m+s (7H);
3,5-1,5 m (1OH)
IR: 1685 cm⁻¹

PATENTANSPRÜCHE:

1. Verbindungen der Formel I



in welcher bedeuten:

- 10 n eins; zwei oder drei;
 p und q eine ganze Zahl von eins bis drei, wobei
 (p+q) die Zahl vier ist;
 Ph unsubstituiertes 1.2-Phenylen oder 1.2-Phenyl-
 len, welches einen bis drei gleiche oder ver-
 15 schiedene und voneinander unabhängige Sub-
 stituenten trägt; als solche Substituenten
 kommen geradkettiges oder verzweigtes Alkyl
 mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit
 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkylendioxy mit
 20 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, Halogen, Trifluor-
 methyl, Nitro, Alkanoyl mit 1 bis 3 Kohlenstoff-
 atomen in Betracht;
 R¹ und R² gleich oder verschieden und voneinander unab-
 hängig Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 5
 25 Kohlenstoffatomen;
 R³ und R⁴ gleich oder verschieden und voneinander unab-
 hängig Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 5
 Kohlenstoffatomen oder
 R³ + R⁴ zusammen gleich Ph', das die Bedeutung von Ph
 30 hat, jedoch davon unabhängig ist, oder zusammen
 Alkylen mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, gerad-
 kettig oder verzweigt;
 R⁵ Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoff-
 atomen, Phenyl, ggf. durch geradkettiges oder
 35 verzweigtes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoff-
 atomen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

Alkylendioxy mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, Halogen, Trifluormethyl, Nitro oder Alkanoyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen mono- oder disubstituiert;

- 5 X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, Imino oder Alkylimino mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen;
Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Sulfinylgruppe

und deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren. —

10

2. Verbindungen gemäß Formel I von Anspruch 1, in der

n eins, zwei oder drei;

p und q zwei;

Ph unsubstituiertes 1.2-Phenylen oder 1.2-Phenylen, welches einen oder zwei gleiche oder verschiedene und voneinander unabhängige Substituenten aus der folgenden Gruppe trägt:

15

Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Alkylendioxy mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Formyl oder Acetyl;

20

R^1 und R^2 gleich oder verschieden und voneinander unabhängig Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl oder Isopropyl;

25 R^3 und R^4 gleich oder verschieden und voneinander unabhängig Wasserstoff, Methyl oder Ethyl oder

$R^3 + R^4$ zusammen gleich Ph wie oben definiert oder zusammen Alkyl mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen;

30

R^5 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Isopropyl, Isobutyl, Phenyl, p-Tolyl;

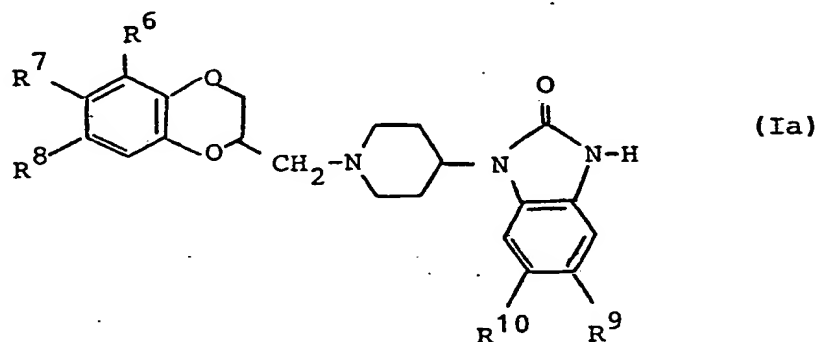
X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom; eine Imino- oder Alkyliminogruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und

35 Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeuten

und deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren.

3. Verbindungen gemäß Formel I von Anspruch 1, in der
- n eins;
 - p und q zwei;
 - Ph unsubstituiertes 1,2-Phenylen oder 1,2-Phenylen, welches durch Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Methylendioxy, 1,2-Ethylendioxy, Chlor, Brom, Fluor, Trifluormethyl, Nitro, Formyl oder Acetyl substituiert ist;
 - R¹ und R² Wasserstoff;
 - R³ und R⁴ gleich oder verschieden und voneinander unabhängig Wasserstoff, Methyl oder Ethyl oder
 - R³ + R⁴ zusammen Ph' wie oben definiert;
 - R⁵ Wasserstoff, Methyl oder Ethyl;
 - X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Imino- oder Methyliminogruppe und
 - Y ein Sauerstoffatom bedeuten
- und deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren.

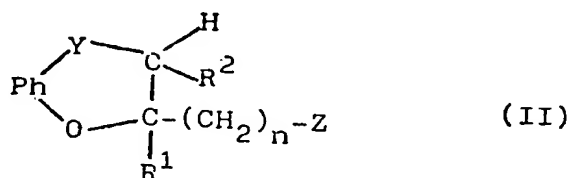
4. Verbindungen nach Anspruch 1 der Formel Ia



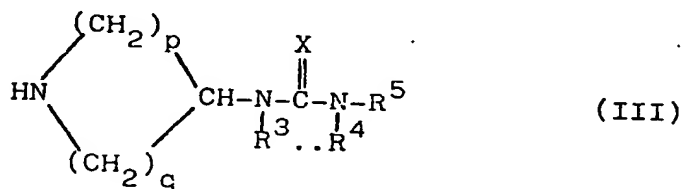
in der R⁶ Wasserstoff oder Methyl; R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Methyl, R⁹ Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy und R¹⁰ Wasserstoff oder Methyl bedeuten.

5. Verbindungen nach Anspruch 4, in denen R⁶, R⁷ und R¹⁰ Wasserstoff, R⁸ Wasserstoff oder Fluor und R⁹ Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy bedeuten.

6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I von Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man (1) eine Verbindung der Formel II

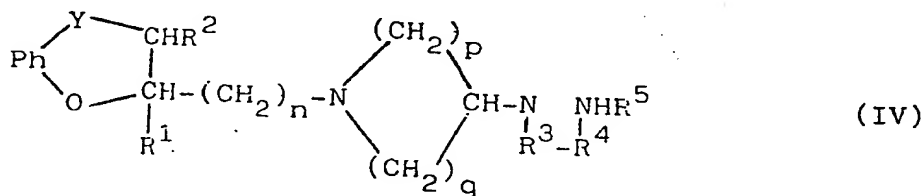


10 mit einer Verbindung der Formel III



zu einer Verbindung der Formel I umgesetzt, wobei alle Substituenten und Symbole die in Anspruch 1 genannte Bedeutung haben und Z für Halogen oder eine reaktionsfähige Estergruppe steht; oder

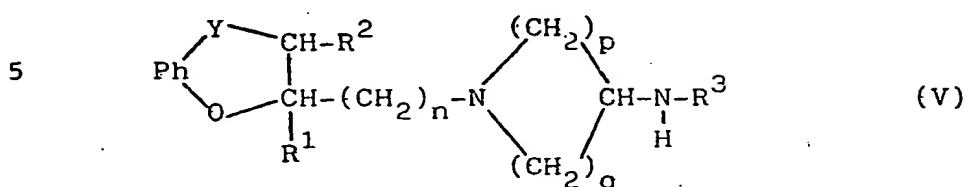
(2) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in der R³ und R⁴ die sie tragenden Stickstoffatome durch eine Brücke verbinden, eine Verbindung der Formel IV



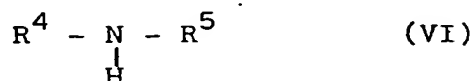
mit einem reaktiven Kohlensäurederivat umgesetzt, wobei alle Substituenten und Symbole die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen haben; oder

(3) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in

der R^3 und R^4 nicht durch eine Brücke die sie tragenden Stickstoffatome verbinden, eine Verbindung der Formel V



10 zunächst mit einem reaktiven Kohlensäurederivat und dann mit einem Amin der Formel VI



umsetzt, wobei alle vorstehend genannten Substituenten und Symbole die im Anspruch 1 genannten Bedeutungen haben, oder
(4) in Abwandlung der Verfahrensvariante (3) zunächst
20 die Verbindung VI mit einem reaktiven Kohlensäurederivat umsetzt und das Reaktionsprodukt auf die Verbindung V unter Bildung der Verbindung I einwirken läßt oder eine Mischung bestehend aus der Verbindung V, VI und dem reaktiven Kohlensäurederivat zu einer Verbindung der
25 Formel I umsetzt.

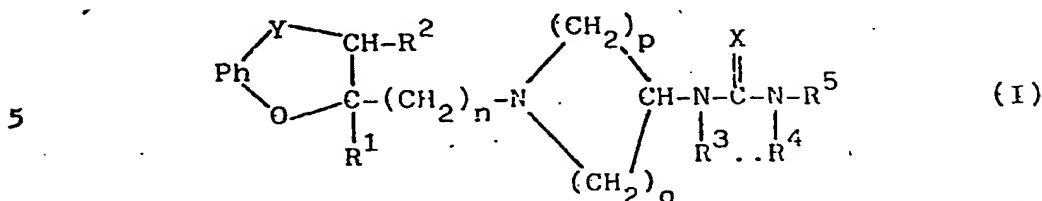
7. Arzneimittel, dadurch gekennzeichnet, daß es eine Verbindung der Formel I von Anspruch 1 in einer therapeutisch wirksamen Menge, gegebenenfalls zusammen mit üblichen pharmazeutischen Hilfs- und Trägerstoffen, enthält.
30

8. Arzneimittel nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß es eine neuroleptisch wirksame Menge einer Verbindung nach Anspruch 1 enthält.
35

9. Verwendung einer Verbindung der Formel I von Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels.
10. Verwendung einer Verbindung der Formel I von Anspruch 1 zur Herstellung eines Neurolepticums.
- 5

PATENTANSPRÜCHE für Österreich:

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I



in welcher bedeuten:

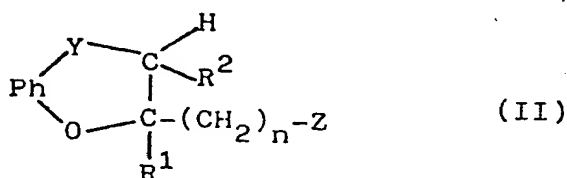
- 10 n eins, zwei oder drei;
 p und q eine ganze Zahl von eins bis drei, wobei
 (p+q) die Zahl vier ist;
 Ph unsubstituiertes 1.2-Phenylen oder 1.2-Phenyl-
 15 len, welches einen bis drei gleiche oder ver-
 schiedene und voneinander unabhängige Sub-
 stituenten trägt; als solche Substituenten
 kommen geradkettiges oder verzweigtes Alkyl
 mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit
 20 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkylendioxy mit
 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, Halogen, Trifluor-
 methyl, Nitro, Alkanoyl mit 1 bis 3 Kohlenstoff-
 atomen in Betracht;
 R¹ und R² gleich oder verschieden und voneinander unab-
 25 hängig Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 5
 Kohlenstoffatomen;
 R³ und R⁴ gleich oder verschieden und voneinander unab-
 hängig Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 5
 Kohlenstoffatomen oder
 30 R³ + R⁴ zusammen gleich Ph', das die Bedeutung von Ph
 hat, jedoch davon unabhängig ist, oder zusammen
 Alkylen mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, gerad-
 kettig oder verzweigt;
 R⁵ Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoff-
 35 atomen, Phenyl, ggf. durch geradkettiges oder
 verzweigtes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoff-
 atomen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

Alkylendioxy mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen,
Halogen, Trifluormethyl, Nitro oder
Alkanoyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen mono-
oder disubstituiert;

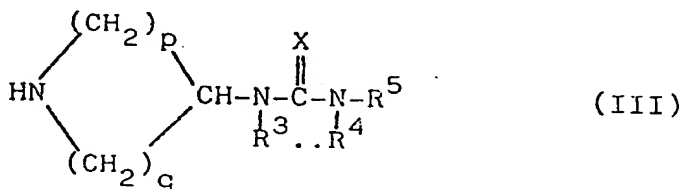
- 5 X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, Imino oder
Alkylimino mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen;
Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine
Sulfinylgruppe

und deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren,
10 dadurch gekennzeichnet, daß man

(1) eine Verbindung der Formel II

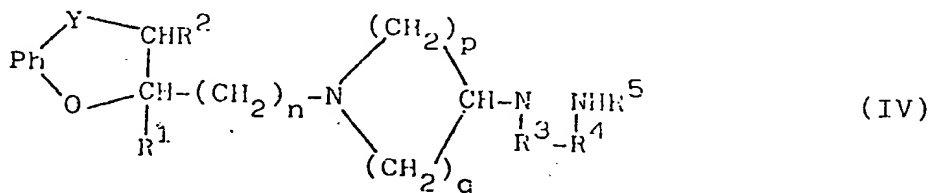


20 mit einer Verbindung der Formel III



30 zu einer Verbindung der Formel I umsetzt, wobei alle
Substituenten und Symbole die vorstehend genannte
Bedeutung haben und Z für Halogen oder eine reaktions-
fähige Estergruppe steht; oder

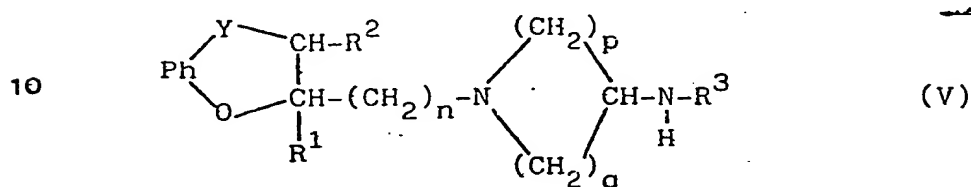
(2) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in
der R³ und R⁴ die sie tragenden Stickstoffatome durch
35 eine Brücke verbinden, eine Verbindung der Formel IV



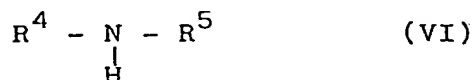
mit einem reaktiven Kohlensäurederivat umgesetzt, wobei alle Substituenten und Symbole die vorstehend genannten Bedeutungen haben; oder

(3) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in

5 der R^3 und R^4 nicht durch eine Brücke die sie tragenden Stickstoffatome verbinden, eine Verbindung der Formel V



15 zunächst mit einem reaktiven Kohlensäurederivat und dann mit einem Amin der Formel VI



20 umgesetzt, wobei alle Substituenten und Symbole die vorstehend genannten Bedeutungen haben, oder

(4) in Abwandlung der Verfahrensvariante (3) zunächst
25 die Verbindung VI mit einem reaktiven Kohlensäurederivat umgesetzt und das Reaktionsprodukt auf die Verbindung V unter Bildung der Verbindung I einwirken läßt oder eine Mischung bestehend aus der Verbindung V, VI und dem reaktiven Kohlensäurederivat zu einer Verbindung der
30 Formel I umgesetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
daß Ausgangsmaterialien eingesetzt werden, in denen

- n eins, zwei oder drei;
p und q zwei;
5 Ph unsubstituiertes 1,2-Phenylen oder 1,2-Phenylen, welches einen oder zwei gleiche oder verschiedene und voneinander unabhängige Substituenten aus der folgenden Gruppe trägt:
10 Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Alkylendioxy mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Formyl oder Acetyl;
R¹ und R² gleich oder verschieden und voneinander unabhängig Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl
15 oder Isopropyl;
R³ und R⁴ gleich oder verschieden und voneinander unabhängig Wasserstoff, Methyl oder Ethyl oder
R³ + R⁴ zusammen gleich Ph' wie oben definiert oder
20 zusammen Alkylen mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen;
R⁵ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Isopropyl, Isobutyl, Phenyl, p-Tolyl;
X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom; eine Imino- oder
25 Alkyliminogruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und
Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeuten.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
daß Ausgangsmaterialien eingesetzt werden, in denen

- 30 n eins;
p und q zwei;
Ph unsubstituiertes 1,2-Phenylen oder 1,2-Phenylen, welches durch Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Methylendioxy, 1,2-Ethylendioxy, Chlor,
35 Brom, Fluor, Trifluormethyl, Nitro, Formyl oder Acetyl substituiert ist;
R¹ und R² Wasserstoff;

R^3 und R^4 gleich oder verschieden und voneinander unabhängig Wasserstoff, Methyl oder Ethyl
oder

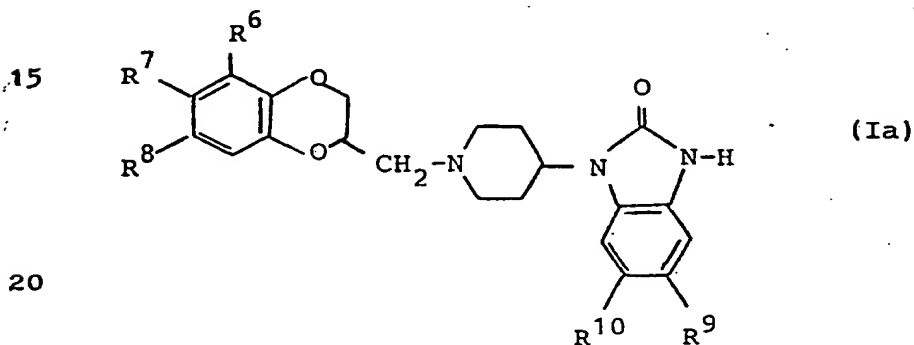
$R^3 + R^4$ zusammen Ph' wie oben definiert;

5 R^5 Wasserstoff, Methyl oder Ethyl;

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Imino- oder Methyliminogruppe und

Y ein Sauerstoffatom bedeuten.

- 10 4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie der Formel Ia entsprechen



25 in der R^6 Wasserstoff oder Methyl; R^7 und R^8 unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Methyl, R^9 Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy und R^{10} Wasserstoff oder Methyl bedeuten.

- 30 5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß R^6 , R^7 und R^{10} Wasserstoff, R^8 Wasserstoff oder Fluor und R^9 Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy bedeuten.

0068261



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 82 10 5174

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 2)
A	EP-A-0 005 610 (JANSSEN PHARM.) * Ansprüche *	1,7-10	C 07 D 405/14 A 61 K 31/445
A	--- CHEMICAL ABSTRACTS, Band 84, Nr. 5, 2. Dezember 1976, Seite 466, Nr. 31060h, Columbus, Ohio, USA & JP - A - 75 84578 (DAIICHI SEIYAKU CO., LTD.) 08-07-1975 * Zusammenfassung *	1,7-10	
A	--- CHEMICAL ABSTRACTS, Band 84, Nr. 5, 2. Dezember 1976, Seite 466, Nr. 31059q, Columbus, Ohio, USA & JP - A - 75 84579 (DAIICHI SEIYAKU CO., LTD.) 08-07-1975 * Zusammenfassung *	1	
A	--- CHEMICAL ABSTRACTS, Band 91, Nr. 21, 19. November 1979, Seiten 33,34, Nr. 168329s, Columbus, Ohio, USA B. COSTALL et al.: "Dopamine antagonistic effects of a series of analogs of oxiperomide and spiroxatrine measured behaviorally in the rodent" & J. PHARM. PHARMACOL. 1978, 30(11), 693-698 * Zusammenfassung *	1,7-10	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 2) C 07 D 405/00 A 61 K 31/00
A	--- FR-A-2 361 889 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.) --- -/-		
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 10-09-1982	Prüfer BRIGHENTI L.L.
<p>KATEGORIE DER GENANNTE DOKUMENTEN</p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet</p> <p>Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie</p> <p>A : technologischer Hintergrund</p> <p>O : mündliche Offenbarung</p> <p>P : Zwischenliteratur</p> <p>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze</p> <p>E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>D : in der Anmeldung angeführtes Dokument</p> <p>L : aus andern Gründen angeführtes Dokument</p> <p>& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>			

EPA Form 1503, 03.82

0068261



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 82 10 5174

Seite 2

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. ³)
A	FR-A-2 213 059 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.)		
D, X	EP-A-0 004 358 (CIBA-GEIGY AG) * Ansprüche *	1-10	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. ³)
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 10-09-1982	Prüfer BRIGHENTI L.L.
<p>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN</p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet</p> <p>Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie</p> <p>A : technologischer Hintergrund</p> <p>O : mündliche Offenbarung</p> <p>P : Zwischenliteratur</p> <p>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze</p> <p>E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>D : in der Anmeldung angeführtes Dokument</p> <p>L : aus andern Gründen angeführtes Dokument</p> <p>& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>			

EPA Form 1503 03.82

THIS PAGE BLANK (USPTO)